

钽与钛(合金)骨科材料的差异比较:理化指标及抗菌和成骨能力

<https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-4344.2374>

石晓岫, 毛世龙, 刘洋, 马幸双, 罗彦凤

2095-4344.2374

投稿日期: 2020-02-11

送审日期: 2020-02-20

采用日期: 2020-04-03

在线日期: 2020-08-20

中图分类号:

R459.9; R-1; R318.08

文章编号:

2095-4344(2021)04-00593-07

文献标识码: A

文章快速阅读:

文章描述—

△从临床观察、动物实验、细胞/分子实验等方面对钽与钛(合金)骨科材料的比较性研究进行了较为系统的回顾。

△从材料加工方法、理化性能指标等角度分析了钽与钛(合金)生物学性能异同的原因,探讨了未来开展钽与钛(合金)比较性研究的方向和思路。

背景:

(1) 钽和钛(合金)是临床应用最广泛的金属骨科材料;
(2) 钽以其优异的耐腐蚀性和促骨整合性而倍受关注。

研究内容:
钽基材料与钛(合金)的生物学性能优劣。

结论分歧:
钽基材料的促成骨活性和抗菌活性明显优于钛。
钽基材料的促成骨活性和抗菌活性与钛(合金)相当。

分析:

钽与钛(合金)的加工造成表面化学、表面能、表面拓扑结构、孔结构、力学性能等理化性质差异,能导致其生物学性能的差异。

文题释义:

钛(合金): 是以钛为主体元素的金属生物材料,包括纯钛和钛合金。纯钛具有无毒、质轻、耐腐蚀性和生物相容性好等优点,但其强度较低,耐磨损性能较差,不适于大承载植入器械。钛合金相对于纯钛,其强度更高,加工性能更好,包括Ti6Al4V、无V钛合金如Ti5Al2.5Fe和Ti6Al7Nb,以及无V无Al钛合金。该文重点关注纯钛和Ti6Al4V。

钽: 以钽为主体元素的金属生物材料。钽的原子序数是73,熔点高达2 986 ℃,密度大(达16.65 g/cm³),韧性好,具有极强的耐腐蚀性,与体液无反应,生物相容性良好,是一种优良的骨科材料。文章重点关注本体钽材和涂层钽。

摘要

背景: 钽和钛(合金)是目前临床应用最广泛的骨科生物材料,尤其是钽基生物材料,以其优异的耐腐蚀性和骨整合性而被临床医生所青睐。但有关钽基生物材料在骨科应用中是否优于钛(合金),现有研究并无定论。

目的: 综述比较性研究钽与钛(合金)生物学性能的文献,分析造成钽和钛(合金)材料体内外生物相容性异同的可能原因。

方法: 应用计算机在中国知网、万方、PubMed数据库检索涉及比较性研究钽和钛(合金)的体内外生物学性能的相关文献,检索题目中含有“钽(tantalum)”且题目或摘要中含有“钛(titanium)”,即(tantalum[Title]) AND (titanium[Title/Abstract])的文献,检索截止时间为2020年1月。

结果与结论: 在关于比较性研究钽和钛(合金)生物学性能的文献中,临床观察、动物实验、细胞实验结果的结论主要分为2类,一类是认为钽的促成骨能力和抗菌活性优于钛(合金),另一类认为钽与钛(合金)具有相似的促成骨能力和抗菌活性。造成这两种差异性结果的原因主要是钽和钛(合金)的加工方法和表面化学组成、拓扑结构或孔结构等理化性能指标存在差异。

关键词: 骨;材料;钽;钛合金;钽;钽涂层;骨科;成骨性;骨整合性;抗菌性

Comparison of tantalum and titanium (alloy) as orthopedic materials: physical and chemical indexes, antibacterial and osteogenic ability

Shi Xiaoxiu, Mao Shilong, Liu Yang, Ma Xingshuang, Luo Yanfeng

Key Laboratory of Biorheological Science and Technology of Ministry of Education, College of Bioengineering, Chongqing University, Chongqing 400044, China
Shi Xiaoxiu, Master candidate, Key Laboratory of Biorheological Science and Technology of Ministry of Education, College of Bioengineering, Chongqing University, Chongqing 400044, China

Corresponding author: Luo Yanfeng, Professor, Key Laboratory of Biorheological Science and Technology of Ministry of Education, College of Bioengineering, Chongqing University, Chongqing 400044, China

Abstract

BACKGROUND: Tantalum and titanium (alloy) are the most widely employed metallic biomaterials in orthopedics. Tantalum is especially focused because of its excellent corrosion resistance and osteointegration. However, whether tantalum is better than titanium (alloy) as orthopedic materials is still in dispute.

OBJECTIVE: To review the comparative studies on the biological performances of tantalum and titanium (alloy) and analyze the possible causes of the similarities and differences of biocompatibility of tantalum and titanium (alloy) materials *in vivo* and *in vitro*.

重庆大学生物工程学院, 生物流变科学与技术教育部重点实验室, 重庆市 400044

第一作者: 石晓岫, 女, 1994年生, 辽宁省沈阳市人, 满族, 重庆大学生物工程学院在读硕士, 主要从事生物材料及生物大分子方面的研究。

通讯作者: 罗彦凤, 教授, 重庆大学生物工程学院, 生物流变科学与技术教育部重点实验室, 重庆市 400044

<https://orcid.org/0000-0002-7864-6229> (石晓岫)

基金资助: “十三五”国家重点研发计划课题(2016YFB1101401), 项目负责人: 罗彦凤

引用本文: 石晓岫, 毛世龙, 刘洋, 马幸双, 罗彦凤. 钽与钛(合金)骨科材料的差异比较: 理化指标及抗菌和成骨能力 [J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(4):593-599.



METHODS: A computer-based search of CNKI, Wanfang and PubMed database was performed for articles relating to the comparative studies on the biological performances of tantalum and titanium (alloy) published until January 2020. The search words were “tantalum” in title and “titanium” in title or abstract, i.e., (tantalum[Title]) AND (titanium[Title/Abstract]).

RESULTS AND CONCLUSION: Among the comparative studies on the biological performances of tantalum and titanium (alloy), two viewpoints were primarily involved according to the results from clinical follow-up, animal tests, and cellular experiments. One is that tantalum is superior to titanium (alloy) with better osteogenesis and bone formation and stronger antibacterial activity, while the other one is that tantalum has similar osteogenesis and bone formation and antibacterial activity to titanium (alloy). The primary reason responsible for this divergence is that the fabrication method and the surface chemistries, topographical structures or pore structures are different between the employed tantalum and titanium (alloy).

Key words: bone; material; titanium; titanium alloy; tantalum; tantalum coating; orthopedics; osteogenesis; osseointegration; antibacterial

Funding: the National Key Research and Development Plan of China during the 13th Five-Year Plan Period, No. 2016YFB1101401 (to LYF)

How to cite this article: SHI XX, MAO SL, LIU Y, MA XS, LUO YF. Comparison of tantalum and titanium (alloy) as orthopedic materials: physical and chemical indexes, antibacterial and osteogenic ability. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu.* 2021;25(4):593-599.

0 引言 Introduction

外伤、感染、骨癌等原因导致的骨缺损是临床多发病，且呈逐年增长的趋势，当骨缺损超出了骨骼自愈尺度时，需要在缺损部位植入骨修复材料来干预治疗。钽和钛（合金）因其良好的生物相容性和力学性能而成为临床常用的骨科材料^[1-2]，被广泛用于人工关节置换/翻修、椎间融合、结构支撑、牙种植等^[3-5]。由于钽具有密度大、价格贵、熔点高、难加工的特点^[6-7]，而钛（合金）具有质轻、熔点低、易加工的特点^[2, 4]，这导致钽基植入体的成本和售价明显高于钛（合金）植入体。因此，系统评价钽材是否具有显著优于钛（合金）的骨修复能力，对于评估多孔钽的临床应用必要性有重要意义。众多研究对钽基和钛基材料的骨修复效果进行了对比研究，最近 HAN 等^[1]对骨科用多孔钽与多孔钛也进行了系统地比较，但有关钽基骨科材料的生物学性能是否一定优于钛（合金）却众说不一。文章拟对钽基和钛（合金）骨科材料的比较性研究情况进行全面的综述，为骨科领域更客观合理地认识和使用钽和钛（合金）提供指导。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源 应用计算机检索中国知网、万方、PubMed 数据库，时间不限。检索题目中含有“钽 (tantalum)”且题目或摘要中含有“钛 (titanium)”的文献。检索的文献包括临床论著，基础研究、综述和病例报道等。另外，在中国知网、万方、PubMed 数据库中手工检索对该文章有支撑性说明的文献，包括钽和钛（合金）的基本理化性质、表面氧化特性等。

1.2 入选标准

纳入标准: 对钽和钛（钛合金）的体内外生物学活性进行了比较性研究的文献报道，论著、综述和病例分析。

排除标准: 与研究目的不相关的文献，如单独研究钽或钛（钛合金）的体内外生物学活性的相关研究报道，以及陈旧、重复的文献。

1.3 质量评估 按检索方案篇名含“钽”且篇名或摘要中含“钛”在中国知网、万方等中文数据库中中共检索到 263 篇中文文献，按检索方案 (tantalum[Title]) AND (titanium [Title/Abstract]) 在 PubMed 中共检索到 106 篇英文文献，其中对钽和钛（合金）进行生物学性能比较研究的文献共有 93 篇，通过对文献题目、摘要、部分文献内容进行了阅读，排除了关联性不强、重复等文献，纳入含有比较性研究体内外生物学性能的中英文文献 46 篇，其中 33 篇文献认为钽材的促成骨能力和抗菌性优于钛（合金），有 13 篇文献认为钽材与钛（合

金）在促成骨能力和抗菌性上是相当的。另外，在中国知网、万方、PubMed 数据库中手工检索到包括钽和钛（合金）的临床应用、基本理化性质、表面氧化特性等的文献 14 篇，对该综述进行支撑性说明。文件检索流程图见图 1。

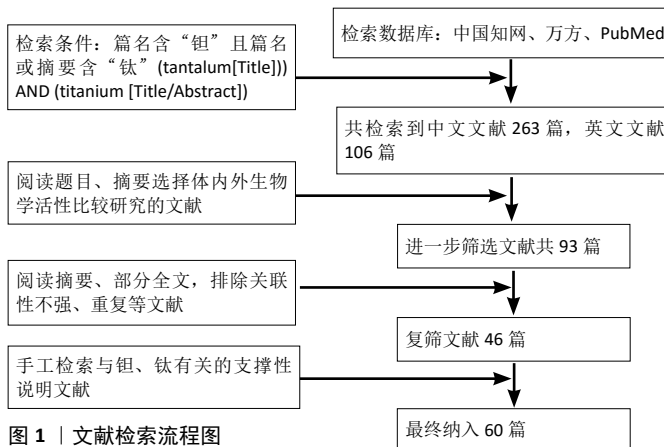


图 1 | 文献检索流程图

2 结果 Results

2.1 钽基材料促成骨活性和抗菌活性明显优于钛（合金）材料的研究报道

2.1.1 临床研究 在临床应用研究方面，VUTESU 等^[8]对 637 例多孔钽及 159 例多孔钽全髋关节置换修复患者进行了至少 2 年的随访研究，发现多孔钽修复效果良好，没有出现失败案例，而多孔钛出现了失败案例。WEGRZYN 等^[9]通过对 1998 年 1 月至 1999 年 12 月进行髋关节置换的 130 例患者进行了平均 12 年的随访，发现多孔钽人工关节组存活率为 100%，而多孔钛人工关节组中有 2% 的患者出现无菌性松动。JAFARI 等^[10]回顾性研究了 207 例共 214 个钛基髋关节白杯无水水泥翻修手术和 79 例 81 个多孔钽白杯翻修手术患者的资料，最少随访时间 24 个月（钛基平均 51.8 个月，范围 24-98 个月；多孔钽平均 35.4 个月，范围 24-63 个月），发现因力学性能引起的手术失败比例钽为 6%、钛为 8%；在小骨缺损修复中的失败率钛为 6%、钽为 4%，而在大骨缺损中的失败率钛为 24%、钽为 12%，表明多孔钽在临床髋关节翻修手术中具有更好的固定效果。TOKARSKI 等^[11]系统研究了全髋关节置换翻修手术用多孔钽模块和钛基模块的抗菌情况，临床随访了 2000 至 2013 年间进行了翻修手术的 966 例共 990 个髋关节，平均随访时间 40.2 个月（3 个月-13.1 年），男性平均年龄 62.3 岁，女性平均年龄 65.1 岁，其中多孔钽 454 个，钛基关节杯 536 个（66 个为长入性表面）。随访发现失败率多孔钽为 4.4%、钛基为 9.9%，在 144 个因感染而翻

修手术中(多孔钽为64个,钛基为80个)的再次感染率,多孔钽为3.1%(2/64)、钛基为17.5%(14/80),根据随访结果,作者认为多孔钽自身具有抗感染能力。HEFNI等^[12]在1例人体试验中采用反转录·聚合酶链反应检测发现,钽和钛都可激活骨相关基因,但前者激活骨相关基因的时间早于钛。捷迈公司生产的中段为骨小梁金属多孔钽的牙科种植体及螺纹实体钛牙种植体在牙科中被广泛使用,多孔钽是采用化学气相沉积技术在钛表面沉积形成的^[13]。EDELMAAN等^[14]回顾性研究了82例患者共205个种植牙(44个骨小梁金属多孔钽种植体和161个螺纹实体钛牙种植体)周围的骨重建情况,发现多孔钽种植体周围的骨量损失小于钛基种植体,多孔钽种植体的成功率为100%,钛基种植体成功率为98.1%。BENCHARIT等^[15]比较了多孔钽种植体与螺纹实体钛牙种植体在植入人体口腔下额牙槽后2,4周的血管形成、创伤愈合和骨长入情况,发现多孔钽种植体组中与血管新生、创伤愈合和成骨相关的基因表达水平更高,其骨形态蛋白、胶原和生长因子的基因表达水平也更高,提示多孔钽种植体作为牙种植体时在初期可以通过改变基因表达情况来增强牙槽的初期愈合。上述临床跟踪结果表明,多孔钽优于多孔钛。

2.1.2 细胞和动物实验研究 为了进一步验证钽基材料优于钛(合金)基材料并阐明其机制,研究人员在细胞和动物水平开展了大量研究。

2D钽片与钛(合金)片材间的比较:LU等^[16]用切除卵巢大鼠的骨髓间充质干细胞为模型细胞,从细胞黏附、增殖、分化等方面研究了细胞在抛光钽板和抛光钛板上的生物活性,发现钽板比钛板具有更优的促细胞黏附、增殖和成骨分化的能力;进一步利用无卵巢大鼠股骨缺损为动物模型研究了抛光钛板和钽板在骨质疏松型骨缺损中的修复情况,发现植入8周后钽板表面的新骨形成量明显高于钛板表面,且骨-植入体的界面接触面积也略高于钛板。为了阐明其机制,该课题组进一步研究了正常大鼠骨髓间充质干细胞与两板材共培养之后的骨钙素(7,14d)和I型胶原(7,14d)的基因表达与蛋白分泌情况及钙结节(14,21d)形成情况,发现钽表面都高于钛表面;结合各表面上细胞的整合素亚基(Integrin $\alpha 5$ 和Integrin $\beta 1$)及胞外信号调节激酶(ERK1/2)的基因表达情况,作者认为钽表面可激活整合素亚基 integrin $\alpha 5 \beta 1$ /ERK1/2信号通路,从而使钽表面比钛表面具有更高的成骨诱导活性^[17]。SHI等^[18]以大鼠胚胎成骨细胞前体细胞和骨髓间充质干细胞为模型细胞时也发现钽片表面的成骨分化更佳,但他们认为钽介导成骨分化是通过Wnt/ β -catenin和TGF- β /smad信号通路来实现的。该研究进一步发现钽表面对破骨细胞活性有更强的抑制作用,正是钽涂层的促进成骨和抑制破骨共同成就了钽表面在体内表现出优良的骨长入和骨整合能力。有研究还发现,钽片表面对金黄色葡萄球菌的抗黏附活性高于钛合金表面^[19]。

3D多孔钽与钛(合金)间的比较:除钽片以外,由于增材制造技术可以较精确地控制样品外形和孔结构,被越来越广泛地应用于多孔钛和多孔钽的加工,其中最广泛应用的是电子束熔融打印、选区激光熔融打印和激光工程化净成型等。例如,GUO等^[20]采用选区激光熔融打印技术加工了多

孔钽和多孔钛合金Ti6Al4V,发现骨髓间充质干细胞在多孔钽上的体外黏附、增殖、骨分化能力更好,对新西兰兔的体内骨融合更优。BALLA等^[21]采用激光工程化净成型技术加工孔隙率为27%-55%的多孔钽和多孔钛,考查各多孔材料表面对人胚胎成骨细胞的黏附、增殖、分化等指标的影响,发现多孔钽有更好的生物相容性。BANDYOPADHYAY等^[22]采用激光工程化净成型技术加工具有相同孔隙的多孔钽和多孔钛合金Ti6Al4V(平均孔隙30%),植入大鼠股骨缺损5,12周后也发现多孔钽与骨的界面融合明显优于多孔钛合金。

2D钽涂层与钛(合金)间的比较:由于纯钽的密度大、价格贵,目前商用的含钽植入体几乎都是钽涂层产品。为此,更多的研究是在钛(合金)表面或其他基质表面沉积钽涂层,然后研究钽涂层的体内外生物活性。钽涂层的沉积方法包括化学气相沉积^[18]、物理气相沉积技术^[23]、激光工程化净成型^[21,24]、电子枪蒸发沉积技术^[25]、磁控溅射^[26-27]、真空等离子喷涂技术^[28]、水解-缩合等^[29]。例如,BALLA等^[24]在纯钛辊压板上采用激光工程化净成型技术沉积厚度为1.5-2.0mm钽涂层,在保证钛板表面和钽涂层表面粗糙度相近的情况下考查了人成骨细胞株的黏附和增殖活性,发现细胞在钽涂层表面具有更好的黏附和增殖。STIEHLER等^[25]采用电子枪蒸发沉积技术和磁控溅射技术制备了光滑的钛涂层和钽涂层,发现钽涂层表面促进骨髓间充质干细胞的增殖而钽涂层表面促进成骨分化。ZHU等^[27]采用磁控溅射技术在纯钛表面制备了钽涂层,发现钽涂层表面不仅能促进大鼠骨髓间充质干细胞的初期黏附和铺展,而且对变形链球菌和牙龈卟啉单胞菌也有很好的抗菌活性。当细胞与细菌共存时,钽涂层可以选择性促进细胞-材料作用。YANG等^[26]也采用磁控溅射技术在纯钛片表面沉积高纯钽,发现钽涂层与钛片的体外抗菌活性无显著差异,但钽涂层的体内抗菌活性明显高于钛片,钽涂层的体内抗菌活性与钽涂层可增强中性粒细胞对细菌的巨噬作用、降低中性粒细胞裂解、增强巨噬细胞释放促炎细胞因子进而增强机体局部先天免疫能力有关。当在钛表面分别溅射上氮化钽涂层和氮化钛涂层时,与纯钛和氮化钛涂层相比,氮化钽涂层显著增强了材料的抗微生物诱导腐蚀性^[30]。TANG等^[28]采用真空等离子喷涂技术在纯钛表面沉积钽涂层和钛涂层,发现骨髓间充质干细胞在钽涂层表面的黏附、增殖和成骨分化都优于钛涂层;植入兔股骨缺损部位后,钽涂层表面的成骨速率和质量都明显优于钛涂层。SUN等^[29]采用水解-缩合法在纯钛表面沉积钽氧化物涂层,观察到骨髓间充质干细胞在钽涂层表面的黏附和铺展更优。SHI等^[18]比较了钛合金椎弓螺钉和钽涂层钛合金椎弓螺钉植入巴马小香猪体内后的骨整合情况,发现后者的骨长入情况更佳,拔出力更强,骨整合性更强。

3D多孔钽涂层与钛(合金)间的比较:大量研究也对捷迈公司的中段骨小梁金属多孔钽和螺纹实体钛牙种植体在动物水平的成骨活性进行了比较。例如,LEE等^[31]以狗为动物模型将骨小梁金属多孔钽和螺纹实体钛牙种植体植入狗的新鲜牙窝,观察植入2,4,8,12周后的新骨长入速率,发现多孔钽的骨长入速度和程度都明显优于钛基牙种植体,种植体的稳定性也更好。FRASER等^[32]采用兔胫骨间隙愈合模型

(即植入体与骨之间有 0.5 mm 间隙)研究了中段骨小梁金属多孔钽与螺纹实体钛牙种植体在植入 4, 8, 12 周后的骨长入情况, 研究发现植入 4 周后多孔钽上的细胞成骨活性更高, 所有时间段上多孔钽的骨-植入体界面接触面积更高, 植入 8, 12 周后多孔钽的拔出扭矩更高, 表明骨小梁金属多孔钽比钛基种植体具有更好的促骨长入能力。骨小梁金属多孔钽除用作种植体或骨缺损植入体以外也被用作椎间融合器。有研究比较了多孔钽、钛笼、碳纤维笼在猪椎间融合中的应用情况, 发现多孔钽的椎间融合性明显高于钛笼椎间融合器^[33-35], 与钛纤维网相比, 多孔钽更能促进老年女性成骨细胞的增殖和分化^[36]。WANG 等^[37]采用化学气相沉积技术在电子束熔融打印加工的多孔钛表面沉积钽涂层, 发现钽涂层多孔钛的促干细胞增殖和成骨分化能力都强于对应的无钽涂层多孔钛; 当用于兔腰部椎体缺损的修复时, 发现其术后 8 周和 12 周的骨形成情况也明显优于无钽涂层的钛合金椎体。DOU 等^[38]采用化学气相沉积技术在选区激光熔融打印加工的多孔钛合金表面沉积钽, 体外研究表明骨髓间充质干细胞在钽涂层多孔钛表面的黏附(1 d)、增殖(3, 5, 7 d)以及碱性磷酸酶、成骨相关转录因子抗体、I 型胶原、骨连蛋白和骨钙素的 mRNA 表达水平明显高于多孔钛, 且多孔钽可能通过激活 MAPK/ERK 信号通路来调控成骨基因的高表达, 从而促进骨髓间充质干细胞的体外成骨分化。在糖尿病环境条件下, 钽涂层多孔钛可显著提高大鼠成骨细胞的黏附、增殖和成骨分化, 降低细胞凋亡; 植入糖尿病绵羊后发现, 钽涂层多孔钛比多孔钛具有更好的体内骨整合性; 钽涂层多孔钛呈现更好的骨整合性与钽涂层能够抑制反应性氧簇介导的 p38 MAPK 通路有关^[39]。除钽涂层以外, 有研究采用等离子浸没式离子注入法在多孔钛表面注入钽, 体外研究发现浸钽表面对人成骨肉瘤细胞具有更强的促细胞增殖能力, 显著上调成骨相关基因, 动物实验表明浸钽多孔钛的骨长入情况更佳, 拔出力更强^[40]。

上述研究表明, 钽具有明显优于钛(合金)的体内外骨诱导活性、促骨长入活性、对骨的机械附着性和固定性, 植入体内后骨缺损修复质量更佳(表 1)。此外, 钽自身具有明显高于钛(合金)的抗菌活性, 这也是钽基材料植入体内后其成功率更高的重要原因。

2.2 钽基材料的促成骨活性和抗菌活性与钛(合金)相当的研究报道 尽管大量研究表明, 纯钽(钽片和 3D 打印多孔钽)、钽涂层(钽涂层片和钽涂层多孔材料)都具有明显优于钛或钛涂层的促成骨活性和抗菌活性, 但也有研究表明, 钽的促成骨活性和抗菌活性与钛(合金)相当(表 2)。

2.2.1 临床研究 在临床研究方面, AYERS 等^[41]采用放射立体照相测量分析技术研究了 46 例实行了髌关节置换患者的关节杯的滑移情况, 随访 5 年后发现钛纤维多孔关节杯与多孔钽关节杯的滑移情况无显著差异($P > 0.19$), 具有相似的骨固定能力。

2.2.2 细胞与动物实验研究

2D 钽片(涂层)与钛(合金)片材间的比较: FINDLAY 等^[42]比较了具有相似表面粗糙度的抛光钽片(均方根粗糙度为 0.29 μm)和抛光钛片(均方根粗糙度为 0.37 μm)与正常人成骨细胞的黏附、增殖和矿化情况, 发现钽片与钛片间无显

著差异。FRANSEN 等^[43]比较了钛板和采用真空喷溅技术在钛板上沉积的钽涂层与人成骨细胞的相容性, 细胞形态、增殖、碱性磷酸酶分泌、钙结节形成、矿化速率等指标表明钛板与钽涂层间并无显著差异。MYLLYMAA 等^[44]采用磁控溅射技术在硅片表面沉积钽涂层后, 发现钽涂层表面除碱性磷酸酶分泌更多以外, 其骨钙素分泌及矿化情况与钛涂层表面相当。此外, 尽管有研究指出钽自身具有抗菌活性^[11, 26], 但 SCHILDHAUER 等^[19]比较了捷迈公司提供的纯钽片与纯钛和钛合金(Ti6Al4V)的抗菌活性, 发现虽然纯钽片对金黄色葡萄球菌的抗黏附性高于钛合金, 但其与纯钛相当; 钽片对表皮葡萄球菌的抗黏附性也与纯钛和钛合金表面没有显著差异。除钽片和钽涂层以外, 有研究也比较了钽丝与钛丝的生物相容性。2001 年日本学者 MATSUNO 等^[45]将直径为 1.0 mm、长度为 7.0 mm 的钛丝和钽丝植入大鼠股骨干骨髓, 观察植入 2 周和 4 周后的新骨形成情况, 结果发现钽丝和钛丝都具有良好的生物相容性, 植入物周围的新骨厚度相当, 与植入物的接触面积相当。将钽丝和钛丝植入大鼠大脑白质时, 发现钛丝和钽丝都没有组织反应, 钽丝有色素沉着而钛丝没有, 表明钽丝并不具有优于钛丝的生物相容性^[46]。

3D 多孔钽(涂层)与钛(合金)间的比较: 在多孔材料方面, JOHANSSON 等^[47]早在 1990 年就将钽、铌、钛喷溅到聚碳酸酯塑料支架表面形成涂层后植入兔子径骨髁端, 观察支架周围的多核巨噬细胞和纤维形成情况, 结果发现植入 3 个月后, 多孔钽和多孔钛表面都没有明显的异物反应且骨-植入物界面的胶原纤维厚度相当, 多孔钽与多孔钛的界面整合性差异并不明显。尽管前面已提到, 有研究在人体和动物实验中都观察到中段骨小梁金属多孔钽比螺纹实体钛具有更优的促骨长入能力^[13, 15], 但 KIM 等^[48]将骨小梁多孔钽和螺纹实体钛植入狗的下颌前磨牙, 采用组织形态学观察和背散射扫描电镜观察植入 2, 4, 8, 12 周后种植体的稳定性, 发现两种种植体的稳定性相当。ROMANOS 等^[49]在体外考察了中段骨小梁多孔钽和螺纹实体钛的直径(3.7 mm & 4.1 mm)与植入部位骨密度对植入稳定性的影响, 发现在密质骨部位大直径多孔钽和螺纹实体钛都比对应的小直径植入体的稳定性更好, 小直径多孔钽和螺纹实体钛在密质骨的稳定性没有显著差异, 而在骨质软的植入部位螺纹实体钛比骨小梁多孔钽的植入稳定性更好。最近, 重庆医科大学口腔医院王超团队比较了选区激光熔融打印加工的多孔钽和多孔钛的体内外成骨活性^[50]。多孔钽与多孔钛的孔径、丝径和孔隙率相当, 分别为 500 μm 、400 μm 和 70%。骨髓间充质干细胞在多孔材料上体外培养 3, 5, 7 d 后的细胞形态和增殖情况没有显著差异, 培养 7, 21 d 的碱性磷酸酶分泌、钙结节形成和成骨相关基因的表达都没有显著差异。进一步以新西兰兔股骨缺损(直径 5 mm、深度 8 mm)为动物模型考查多孔钽和多孔钛的体内成骨情况, 发现植入 2 周内多孔钽的新骨长入速度更快, 2-4 周多孔钽的骨长入速度更快, 但 8 周后二者的骨长入速度相当, 并无显著差异。同样, WAUTHLE 等^[51]和 VAN DER STOK 等^[52]采用选区激光熔融打印加工的多孔钽和多孔钛进行体内外研究, 也表现多孔钽与多孔钛都没有细胞毒性, 且都具有良好的骨整合性。此外, HARRISON 等^[53]在

表 1 | 关于钽基材料的促成骨能力和抗菌活性优于钛 (合金) 材料的文献

体、内外实验	材料		植入部位 / 细胞 / 动物	参考文献
	钽	钛 (合金)		
人体	多孔钽髌臼杯: 化学气相沉积	多孔钛髌臼杯	髌关节 (髌关节翻修)	[8]
人体	骨小梁多孔钽髌臼杯: 化学气相沉积	多孔钛合金髌臼杯: 喷砂处理	髌关节 (髌关节置换)	[9]
人体	骨小梁多孔钽髌臼杯: 化学气相沉积	钛合金髌臼杯	髌关节 (髌关节翻修)	[10]
人体	骨小梁多孔钽髌臼杯: 化学气相沉积	钛基髌臼杯	髌关节 (髌关节翻修)	[11]
人体	骨小梁多孔钽: 化学气相沉积	密实纯钛	骨量减少患者下额牙槽 (种植牙)	[12]
人体	捷迈骨小梁多孔钽牙种植体: 化学气相沉积	螺纹实体钛牙种植体	口腔牙槽 (种植牙)	[14]
人体	捷迈骨小梁多孔钽牙种植体: 化学气相沉积	螺纹实体钛牙种植体	口腔下额牙槽 (种植牙)	[15]
细胞 + 动物	抛光钽板	抛光钛板	细胞: 切除了卵巢的大鼠骨髓间充质干细胞; 动物: 切除了卵巢的大鼠股骨缺损	[16]
细胞	抛光钽板	抛光钛板	细胞: 大鼠骨髓间充质干细胞	[17]
细胞	钽片	钛合金片	细胞: 大鼠胚胎成骨细胞前体细胞、人骨髓间充质干细胞	[18]
细胞	钽片	钛合金片	细胞: 金黄色葡萄球菌	[19]
细胞 + 动物	多孔钽: 选区激光熔融打印加工	多孔钛合金 Ti6Al4V: 选区激光熔融打印加工	细胞: 人骨髓间充质干细胞; 动物: 新西兰兔股骨外侧髁	[20]
细胞	多孔钽: 激光工程化净成型技术	多孔钛: 激光工程化净成型技术	细胞: 人胚胎成骨细胞株	[21]
动物	多孔钽: 激光工程化净成型技术	多孔钛合金 Ti6Al4V: 激光工程化净成型技术	动物: 大鼠股骨	[22]
细胞	钽涂层: 硅片表面, 物理沉积技术	钛涂层: 硅片表面, 物理沉积技术	细胞: 金黄色葡萄球菌	[23]
细胞	钽涂层: 钛板上涂层, 激光工程化净成型技术	纯钛板: 辊制	细胞: 人胚胎成骨细胞株	[24]
细胞	钽涂层: 电子枪蒸发沉积技术或磁控溅射	钛涂层: 电子枪蒸发沉积技术或磁控溅射	细胞: 人骨髓间充质干细胞	[25]
动物	钽涂层钛合金椎弓螺钉: 化学气相沉积	钛合金椎弓螺钉	动物: 巴马小香猪	[18]
细胞 + 动物	钽涂层: 钛片表面, 磁控溅射技术	钛片	细胞: 小鼠单核巨噬细胞细胞、大鼠胚胎成骨细胞前体细胞、金黄色葡萄球菌、大肠杆菌; 动物: 小鼠皮下	[26]
细胞	钽涂层: 钛表面, 磁控溅射技术	纯钛	细胞: 大鼠骨髓间充质干细胞、变形链球菌、牙龈卟啉单胞菌	[27]
细胞 + 动物	钽涂层: 钛表面, 真空等离子喷涂技术	钛涂层: 钛表面, 真空等离子喷涂技术	细胞: 人骨髓间充质干细胞; 动物: 兔股骨缺损	[28]
细胞	钽涂层: 水解-缩合法	抛光纯钛	细胞: 人骨髓间充质干细胞	[29]
细胞	氮化钽涂层: 钛表面, 磁控溅射技术	氮化钛涂层: 钛表面, 磁控溅射技术	细胞: 变形链球菌、黏性放线菌、牙龈卟啉单胞菌	[30]
动物	钽涂层多孔钽: 捷迈骨小梁多孔钽牙种植体, 化学气相沉积	螺纹实体钛牙种植体	动物: 狗	[31]
动物	钽涂层多孔钽: 捷迈骨小梁多孔钽牙种植体, 化学气相沉积	螺纹实体钛牙种植体	动物: 兔	[32]
动物	钽涂层多孔钽: 骨小梁多孔钽, 化学气相沉积	钛笼	动物: 猪	[33-35]
细胞	钽涂层多孔钽: 骨小梁多孔钽, 化学气相沉积	钛纤维网: 纤维编织	细胞: 老年女性成骨细胞	[36]
细胞 + 动物	钽涂层多孔钽: 化学气相沉积	多孔钛: 选区激光熔融打印	细胞: 骨髓间充质干细胞; 动物: 兔腰部椎体缺损	[37]
细胞	钽涂层多孔钽: 化学气相沉积	多孔钛: 选区激光熔融打印	细胞: 骨髓间充质干细胞	[38]
动物	钽涂层多孔钽: 化学气相沉积	多孔钛: 电子束熔融打印	细胞: 大鼠成骨细胞; 动物: 糖尿病绵羊	[39]
细胞 + 动物	多孔钛表面注入钽: 等离子浸没式离子注入法	钛丝缠绕形成的多孔钛	细胞: 人成骨肉瘤细胞; 动物: 新西兰兔子股骨缺损	[40]

表 2 | 关于钽基材料的促成骨能力和抗菌活性与钛 (合金) 材料相当的文献

体、内外实验	材料		植入部位 / 细胞 / 动物	文献
	钽	钛		
人体	多孔钽髌臼杯: 化学气相沉积制备	钛纤维关节杯	髌关节置换	[41]
细胞	抛光钽片	抛光钛片	细胞: 人成骨细胞	[42]
细胞	钽涂层: 钛板上, 真空喷溅	钛板	细胞: 人成骨细胞	[43]
细胞	钽涂层: 硅片表面, 磁控溅射技术	钛涂层: 硅片表面, 磁控溅射技术	细胞: 骨髓间充质干细胞	[44]
细胞	钽片	纯钛片、钛合金片	细胞: 表皮葡萄球菌	[19]
动物	钽丝	钛丝	动物: 大鼠股骨	[45]
动物	钽丝	钛丝	动物: 兔大脑白质	[46]
动物	钽涂层多孔材料: 聚碳酸酯塑料支架, 磁溅技术	钛涂层多孔材料: 聚碳酸酯塑料支架, 磁溅技术	动物: 新西兰大白兔胫骨干骺端缺损	[47]
动物	捷迈骨小梁钽金属种植牙: 化学气相沉积制备	螺纹实体钛牙种植体	动物: 狗下额前磨牙	[48]
体外模拟试验	捷迈骨小梁钽金属种植牙: 化学气相沉积制备	螺纹实体钛牙种植体	模拟不同骨密度的骨组织	[49]
细胞 + 动物	多孔钽: 选区激光熔融打印	多孔钛合金 Ti6Al4V: 选区激光熔融打印	细胞: 人骨髓间充质干细胞; 动物: 新西兰兔兔股骨缺损	[50]
细胞 + 动物	多孔钽: 骨髓间充质干细胞	多孔钛: 选区激光熔融打印	细胞: 人成纤维细胞; 动物: 大鼠股骨临界缺损	[51-52]
细胞	捷迈骨小梁多孔钽髌臼杯	捷迈钛合金髌臼杯	细胞: 金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌	[53]

系统研究了金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌在钽髓白杯翻修垫块和钛髓白杯上培养 24 h 后的菌落情况和生物膜形成情况,发现二者并没有显著差异,指出钽本身并不具有抗菌活性,临床上观察到的抑菌现象应该有其他原因。

3 讨论 Discussion

综上所述,钽基材料是否具有优于钛(合金)基材料的促成骨活性和抗菌性仍无定论。众所周知,材料的生物相容性与材料的各种理化特性,包括表面化学、表面能、表面拓扑结构、孔结构(孔形状、孔大小、孔隙率)、力学性能等密切相关^[4]。为了更深入更全面地评估钽基与钛(合金)基生物材料的促成骨能力和抗菌活性,系统了解各文献报道的钽基和钛(合金)基材料的加工方法、表面化学组成、孔结构等材料理化性质至关重要。

钽是一种表面易于氧化形成致密氧化层的元素^[54-55]。即使将纯度高达 99.9% 的高纯钽在无氧条件下沉积到硅片表面,一旦暴露在空气中其表面也会因自然氧化而形成厚度约 5 nm 的氧化层^[56],有 (19.5±2.1)% 的氧原子含量,而在氧气存在条件下沉积时则可形成具有化学计量比例的五氧化二钽涂层^[57]。钛也是一种在空气中易于氧化形成致密氧化层的元素,且氧化层的化学结构、晶体类型等也与加工方法密切相关^[2, 58-59]。如前所述,钽基材料可以直接用高纯钽采用物理抛光、3D 打印或涂层的方式加工。由于加工方法不同,钽基材料的表面化学组成、亲疏水性、表面能不尽相同,其生物学活性也有显著差异。例如,采用磁控溅射技术制备钽基涂层时,纯钽表面的静态水接触角为 (97.3±4.2)°,疏水性较强;表面形成无定形五氧化二钽时其表面的亲水性增强,水接触角降为 (86±1.2)°;进一步将无定形五氧化二钽在 700 °C 高温退火形成晶态五氧化二钽时,其水接触角降至 (6.3±1.1)°^[57]。与钛板水接触角 (60.1±3.0)° 相比,纯钽表面的抗菌活性略高于钛板,但成纤维细胞增殖低于钛板;无定形五氧化二钽的抗菌活性明显高于钛板,但纤维细胞增殖低于钛板;晶态五氧化二钽的抗菌活性低于钛板,但成纤维细胞增殖明显高于钛板,表明钽基表面是否具有优于钛基表面的抗菌活性和细胞活性与钽表面的化学组成和钽氧化层的晶形有关^[57]。进一步比较各钽基涂层的抗菌活性和成纤维细胞活性,发现无定形五氧化二钽的抗菌活性最大,而晶态五氧化二钽的成纤维细胞活性最高,钽涂层介于无定形五氧化二钽和晶态五氧化二钽之间^[57]。DONKOV 等^[60]采用电子束蒸发技术在玻片表面沉积五氧化二钽后发现晶态五氧化二钽与成纤维细胞的相容性也明显优于无定形五氧化二钽:当表面沉积无定形五氧化二钽时,其表面能为 34.9 mN/m;无定形五氧化二钽在 450 °C 退火处理形成晶态五氧化二钽时,其表面能增加到 54.5 mN/m。同样是无定形五氧化二钽,采用水解-缩合法在纯钛片[水接触角为 (43.2±2.4)°]制得的无定形五氧化二钽纳微孔涂层的的水接触角只有 (12.5±1.1)°,以人骨髓间充质干细胞为模型细胞时发现细胞在钽涂层表面的黏附和增殖更好,能吸附更多的血清蛋白^[29]。上述研究表明,钽基材料表面的氧化层结构对其体外细胞相容性影响很大。因此,要考查和比较钽基材料和钛基材料的生物相容性,控制其加工方法并考查其表面化学组成、表面能等信息对于正确评价和理解材料的生物相容

性至关重要。但是,现有研究在比较钽基材料和钛基材料的生物相容性时并未系统关注这些因素,这可能是导致结论不一致的重要因素。

对于多孔钽和多孔钛而言,除表面化学组成以外,孔的结构、大小和孔隙率是影响其生物学性能的重要因素^[1-2]。但在早期的有关多孔钽生物学活性的研究中,几乎都是以化学气相沉积制备加工的骨小梁多孔钽金属,包括 Implex 公司的 Hedrocel 多孔钽和后来被捷迈收购后更名为 Trabecular Metal™ 的多孔钽为研究对象,而所用的钛基对照材料包括钛笼^[33-35],纯钛纤维编织烧结形成的钛纤维网^[36],钛丸表面喷砂形成的多孔钛(Elliptical, Implex)^[9],甚至是密实钛等^[12]。这些钛基对照材料的加工方法不同于多孔钽的加工方法,且具有远低于多孔钽的孔径和孔隙率,甚至没有孔隙。在这种情况下,钽与钛的生物活性不具有可比性,所获得的关于多孔钽比钛具有更优促成骨活性的结论也有待进一步验证。

尽管增材制造技术可以较精确地控制样品外形和孔结构,但现有研究发现,即使采用增材制造技术使多孔钽和多孔钛的孔结构保持一致,二者促成骨活性的强弱仍无定论。例如,WANG 等^[50]和 GUO 等^[20]都采用选区激光熔融打印技术加工多孔钽和多孔钛合金 Ti6Al4V,前者发现人骨髓间充质干细胞在两材料上的体外增殖、存活性和骨分化能力相当,对新西兰兔的体内骨融合情况相当,而后者却发现人骨髓间充质干细胞在多孔钽上的体外黏附、增殖、骨分化能力更好,对新西兰兔的体内骨融合更优。两种截然不同的发现可能与两个研究所加工的多孔材料的孔径不同有关,前者的孔径更大(平均孔径约 500 μm),后者孔径更小(平均孔径约 320 μm)。除此以外,多孔钽的表面化学组成和表面烧结情况也可能是重要影响因素,但上述有关多孔钽的研究几乎没有关注多孔钽和钛的表面化学组成和表面拓扑结构。

因此,系统比较钽基和钛(合金)材料的生物活性仍然是有待进一步开展的研究工作。在进行比较研究之前,需要充分研究加工方法与材料表面形貌、化学组成(主要是氧化层)之间的相关性;对于 3D 打印技术,还需要考虑打印技术与颗粒融合状况的相关性。在此基础之上,从颗粒、线材、板材、多孔材料等方面比较钽基材料与钛(合金)材料的生物学活性,结合材料的理化性能特征解读二者生物活性的异同机制,指导材料加工,服务临床应用。

作者贡献: 罗彦凤和马幸双进行综述设计,石晓岫和刘洋收集文献资料,毛世龙评估文献质量并最终成文,罗彦凤审核。

经费支持: 该文章接受了“‘十三五’国家重点研发计划课题(2016YFB1101401)”的资助。所有作者声明,经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突: 文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

写作指南: 该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。

文章查重: 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

文章外审: 文章经小同行外审专家双盲外审,同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] HAN Q, WANG C, CHEN H, et al. Porous tantalum and titanium in orthopedics: A review. *ACS Biomater Sci Eng*.2019;5(11):5798-5824.
- [2] PAŁKA K, POKROWIECKI R. Porous titanium implants: A review. *Adv Eng Mater*.2018;20(5):1700648.
- [3] 赵德伟, 李军雷. 多孔 ta 的制备及其作为骨植入材料的应用进展 [J]. *金属学报*,2017,53(10):1303-1310.
- [4] 任军帅, 张英明, 谭江, 等. 生物医用钛合金材料发展现状及趋势 [J]. *材料导报*,2016,30(S2):384-388.
- [5] 于晓明, 谭丽丽, 杨柯. 钽金属的医学应用研究进展 [J]. *材料导报*,2012,26(1):79-82.
- [6] BLACK J. Biological performance of tantalum. *Clin Mater*.1994;16(3):167-173.
- [7] ARNOULD C, KORÁNYI TI, DELHALLE J, et al. Fabrication of tantalum oxide/carbon nanotubes thin film composite on titanium substrate. *J Colloid Interf Sci*.2010;344(2):390-394.
- [8] VUTESCU ES, HSIUE P, PAPROSKY W, et al. Comparative survival analysis of porous tantalum and porous titanium acetabular components in total hip arthroplasty. *Hip Int*.2017;27(5):505-508.
- [9] WEGRZYŃ J, KAUFMAN KR, HANSEN AD, et al. Performance of porous tantalum vs. titanium cup in total hip arthroplasty: randomized trial with minimum 10-year follow-up. *J Arthroplasty*.2015;30(6):1008-1013.
- [10] JAFARI SM, BENDER B, COYLE C, et al. Do tantalum and titanium cups show similar results in revision hip arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res*.2010;468(2):459-465.
- [11] TOKARSKI AT, NOVACK TA, PARVIZI J. Is tantalum protective against infection in revision total hip arthroplasty? *Bone Joint J*.2015;97-B(1):45-49.
- [12] HEFNI E, BENCHARIT S, KIM S, et al. Transcriptomic profiling of tantalum metal implant osseointegration in osteopenic patients. *BDJ Open*.2018;4:17042.
- [13] BENCHARIT S, BYRD WC, ALTARAWNEH S, et al. Development and applications of porous tantalum trabecular metal-enhanced titanium dental implants. *Clin Implant Dent R*.2014;16(6):817-826.
- [14] EDELMANN AR, PATEL D, ALLEN RK, et al. Retrospective analysis of porous tantalum trabecular metal-enhanced titanium dental implants. *J Prosthet Dent*.2019;121(3):404-410.
- [15] BENCHARIT S, MORELLI T, BARROS S, et al. Comparing initial wound healing and osteogenesis of porous tantalum trabecular metal and titanium alloy materials. *J Oral Implantol*.2019;45(3):173-180.
- [16] LU M, WU P, GUO X, et al. Osteoinductive effects of tantalum and titanium on bone mesenchymal stromal cells and bone formation in ovariectomized rats. *Eur Rev Med Pharmacol*.2018;22(21):7087-7104.
- [17] LU M, ZHUANG X, TANG K, et al. Intrinsic surface effects of tantalum and titanium on Integrin $\alpha 5 \beta 1$ /ERK1/2 pathway-mediated osteogenic differentiation in rat bone mesenchymal stromal cells. *Cell Physiol Biochem*.2018;51(2):589-609.
- [18] SHI LY, WANG A, ZANG F, et al. Tantalum-coated pedicle screws enhance implant integration. *Colloids Surf B Biointerfaces*.2017;160:22-32.
- [19] SCHILDHAUER TA, ROBIE B, MUHR G, et al. Bacterial adherence to tantalum versus commonly used orthopedic metallic implant materials. *J Orthop Trauma*.2006;20(7):476-484.
- [20] GUO Y, XIE K, JIANG W, et al. In vitro and in vivo study of 3D-printed porous tantalum scaffolds for repairing bone defects. *ACS Biomater Sci Eng*.2019;5:1123-1133.
- [21] BALLA VK, BODHAK S, BOSE S, et al. Porous tantalum structures for bone implants: fabrication, mechanical and in vitro biological properties. *Acta Biomater*.2010;6(8):3349-3359.
- [22] BANDYOPADHYAY A, MITRA I, SHIVARAM A, et al. Direct comparison of additively manufactured porous titanium and tantalum implants towards in vivo osseointegration. *Addit Manuf*.2019;28:259-266.
- [23] LEVON J, MYLLYMAA K, KOURI V, et al. Patterned macroarray plates in comparison of bacterial adhesion inhibition of tantalum, titanium, and chromium compared with diamond-like carbon. *J Biomed Mater Res A*.2010;92A(4):1606-1613.
- [24] BALLA VK, BANERJEE S, BOSE S, et al. Direct laser processing of a tantalum coating on titanium for bone replacement structures. *Acta Biomater*.2010;6(6):2329-2334.
- [25] STIEHLER M, LIND M, MYGIND T, et al. Morphology, proliferation, and osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells cultured on titanium, tantalum, and chromium surfaces. *J Biomed Mater Res A*.2008;6A(2):448-458.
- [26] YANG C, LI J, ZHU C, et al. Advanced antibacterial activity of biocompatible tantalum nanofilm via enhanced local innate immunity. *Acta Biomater*.2019;89:403-418.
- [27] ZHU YZ, GU Y, QIAO S, et al. Bacterial and mammalian cells adhesion to tantalum-decorated micro-/nano-structured titanium. *J Biomed Mater Res A*.2017;105(3):871-878.
- [28] TANG Z, XIE Y, YANG F, et al. Porous tantalum coatings prepared by vacuum plasma spraying enhance BMSCs osteogenic differentiation and bone regeneration in vitro and in vivo. *PLoS One*.2013;8(6):e66263.
- [29] SUN YS, CHANG JH, HUANG HH. Corrosion resistance and biocompatibility of titanium surface coated with amorphous tantalum pentoxide. *Thin Solid Films*.2013;528(3):130-135.
- [30] ZHANG Y, ZHENG Y, LI Y, et al. Tantalum nitride-decorated titanium with enhanced resistance to microbiologically induced corrosion and mechanical property for dental application. *PLoS One*.2015;10(6):e130774.
- [31] LEE JW, WEN HB, GUBBI P, et al. New bone formation and trabecular bone microarchitecture of highly porous tantalum compared to titanium implant threads: A pilot canine study. *Clin Oral Implan Res*.2018;29(2):164-174.
- [32] FRASER D, MENDONCA G, SARTORI E, et al. Bone response to porous tantalum implants in a gap healing model. *Clin Oral Implan Res*.2019;30(2):156-168.
- [33] BÜNGER MH, FOSS M, ERLACHER K, et al. Bone nanostructure near titanium and porous tantalum implants studied by scanning small angle X-ray scattering. *Eur Cell Mater*.2006;12:81-91.
- [34] LI H, ZOU X, WOO C, et al. Experimental anterior lumbar interbody fusion with an osteoinductive bovine bone collagen extract. *Spine (Phila Pa 1976)*.2005;30(8):890-896.
- [35] ZOU X, LI H, TENG X, et al. Pedicle screw fixation enhances anterior lumbar interbody fusion with porous tantalum cages: an experimental study in pigs. *Spine (Phila Pa 1976)*.2005;30(14):E392-E399.
- [36] SAGOMONYANTS KB, HAKIM-ZARGAR M, JHAVERI A, et al. Porous tantalum stimulates the proliferation and osteogenesis of osteoblasts from elderly female patients. *J Orthop Res*.2011;29(4):609-616.
- [37] WANG F, WANG L, FENG Y, et al. Evaluation of an artificial vertebral body fabricated by a tantalum-coated porous titanium scaffold for lumbar vertebral defect repair in rabbits. *Sci Rep*.2018;8(1):8927.
- [38] DOU X, WEI X, LIU G, et al. Effect of porous tantalum on promoting the osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells in vitro through the MAPK/ERK signal pathway. *J Orthop Translat*.2019;19:81-93.
- [39] WANG L, HU X, MA X, et al. Promotion of osteointegration under diabetic conditions by tantalum coating-based surface modification on 3-dimensional printed porous titanium implants. *Colloids Surf B Biointerfaces*.2016;148:440-452.
- [40] WANG Q, QIAO Y, CHENG M, et al. Tantalum implanted entangled porous titanium promotes surface osseointegration and bone ingrowth. *Sci Rep*.2016;6(1):26248.
- [41] AYERS DC, GREENE M, SNYDER B, et al. Radiostereometric analysis study of tantalum compared with titanium acetabular cups and highly cross-linked compared with conventional liners in young patients undergoing total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am*.2015;97(8):627-634.
- [42] FINDLAY DM, WELLDON K, ATKINS GJ, et al. The proliferation and phenotypic expression of human osteoblasts on tantalum metal. *Biomaterials*.2004;25(12):2215-2227.
- [43] FRANSEN CJ, BRAMMER KS, NOH K, et al. Tantalum coating on TiO₂ nanotubes induces superior rate of matrix mineralization and osteoconductivity in human osteoblasts. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*.2014;37:332-341.
- [44] MYLLYMAA S, KAIVOSOJA E, MYLLYMAA K, et al. Adhesion, spreading and osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells cultured on micropatterned amorphous diamond, titanium, tantalum and chromium coatings on silicon. *J Mater Sci Mater Med*.2010;21(1):329-341.
- [45] MATSUNO H, YOKOYAMA A, WATARI F, et al. Biocompatibility and osteogenesis of refractory metal implants, titanium, hafnium, niobium, tantalum and rhenium. *Biomaterials*.2001;22(11):1253-1262.
- [46] Von HOLST H, COLLINS P, STEINER L. Titanium, silver, and tantalum clips in brain tissue. *Acta Neurochir*.1981;56(3-4):239-242.
- [47] JOHANSSON CB, HANSSON HA, ALBREKTSSON T. Qualitative interfacial study between bone and tantalum, niobium or commercially pure titanium. *Biomaterials*.1990;11(4):277-280.
- [48] KIM DG, HUJA SS, TEE BC, et al. Bone ingrowth and initial stability of titanium and porous tantalum dental implants: a pilot canine study. *Implant Dent*.2013;22(4):399-405.
- [49] ROMANOS GE, DELGADO-RUIZ RA, SACKS D, et al. Influence of the implant diameter and bone quality on the primary stability of porous tantalum trabecular metal dental implants: an in vitro biomechanical study. *Clin Oral Implants Res*.2018;29(6):649-655.
- [50] WANG H, SU K, SU L, et al. Comparison of 3D-printed porous tantalum and titanium scaffolds on osteointegration and osteogenesis. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*.2019;104:109908.
- [51] WAUTHLE R, VAN DER STOK J, AMIN YAVARI S, et al. Additively manufactured porous tantalum implants. *Acta Biomater*.2015;14:217-225.
- [52] VAN DER STOK J, VAN DER JAGT OP, AMIN YAVARI S, et al. Selective laser melting-produced porous titanium scaffolds regenerate bone in critical size cortical bone defects. *J Orthop Res*.2013;31(5):792-799.
- [53] HARRISON PL, HARRISON T, STOCKLEY I, et al. Does tantalum exhibit any intrinsic antimicrobial or antibiofilm properties? *Bone Joint J*.2017;99-B(9):1153-1156.
- [54] SHARMA CP, PAUL W. Protein interaction with tantalum: changes with oxide layer and hydroxyapatite at the interface. *J Biomed Mater Res*.1992;26(9):1179-1184.
- [55] BAKRI MM, LEE SH, LEE JH. Improvement of biohistological response of facial implant materials by tantalum surface treatment. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*.2019;41(1):52.
- [56] HEMMERSAM AG, FOSS M, CHEVALLIER J, et al. Adsorption of fibrinogen on tantalum oxide, titanium oxide and gold studied by the QCM-D technique. *Colloids Surf B Biointerfaces*.2005;43(3-4):208-215.
- [57] CHANG YY, HUANG HL, CHEN HJ, et al. Antibacterial properties and cytocompatibility of tantalum oxide coatings. *Surf Coat Tech*.2014;259(2):193-198.
- [58] FENG B, WENG J, YANG BC, et al. Characterization of surface oxide films on titanium and adhesion of osteoblast. *Biomaterials*.2003;24(25):4663-4670.
- [59] HOOK F, VOROS J, RÖDAHL M, et al. A comparative study of protein adsorption on titanium oxide surfaces using in situ ellipsometry, optical waveguide lightmode spectroscopy, and quartz crystal microbalance/dissipation. *Colloids Surf B Biointerfaces*.2002;24(2):155-170.
- [60] DONKOV N, MATEEV E, ZYKOVA A, et al. Biocompatibility of dielectric Ta₂O₅ coatings in in vitro tests. *J Phys Conf Ser*.2010;223:12030.